Health Canada Santé Canada

Bulletin 8, numéro 3
juillet 1998

Bulletin Canadien sur les effets indésirables des médicaments

Programme des produits thérapeutiques

DANS CE NUMÉRO :

- Information de qualité dans les notifications volontaires
- Donépézil : effets indésirables soupçonnés
- Olanzapine : effets hématologiques
- Communiqué

Information de qualité dans les notifications volontaires

Une des fonctions importantes de la pharmacovigilance, ou surveillance de l'innocuité des médicaments, consiste à alerter les intervenants aux effets indésirables, jusque là inconnus, de médicaments<1>. L'Organisation mondiale de la santé (OMS) définit un signal d'alerte comme la notification de renseignements décrivant une relation causale possible entre un événement indésirable et un médicament, relation qui était auparavant inconnue ou mal documentée<2>.

Les systèmes de notification volontaire jouent un grand rôle dans la détection des nouveaux effets indésirables des médicaments (EIM). De fait, ils représenteront bien souvent la seule méthode d'alerte rapide en ce qui concerne les médicaments nouvellement commercialisés ou ceux qui sont d'usage moins fréquent<3>. Habituellement, selon la gravité de l'événement et la qualité de l'information, il faudra plus d'une notification pour produire un signal<2>.

Afin d'assurer de présenter des renseignements de qualité pour l'évaluation d'EIM, les notifications de cas devraient renfermer certaines données fondamentales. Pour favoriser une meilleure détection des signaux d'alerte, on a proposé que les

rapports d'EIM comportent certains critères<4> et notamment les renseignements essentiels suivants :

- Déclarant (p. ex., médecin déclarant, pharmacien)
- Identification du cas (initiales du patient, numéro de dossier)
- Sexe du patient
- Âge du patient
- Description de l'effet
- Nom du médicament avec le nom déposé, lorsque cela est possible
- Dates du traitement
- Date de début des effets
- Tous les médicaments concomitants avec doses et dates
- Indications du traitement
- Diagnostic sous-jacent
- Issue

Les autres renseignements utiles à l'évaluation de la notification comprennent : l'histoire médicale pertinente, la réponse à la cessation du médicament et celle à la réadministration du médicament.

Tous ces éléments figurent sur la formule de notification des effets indésirables des médicaments de Santé Canada (disponible dans le *Compendium des produits et spécialités pharmaceutiques*).

Lorsqu'un signal est détecté, diverses mesures peuvent être prises, par exemple, la recherche de cas semblables dans d'autres bases de données, comme celle de l'OMS. Le Programme international de pharmacovigilance de l'OMS, auquel participe le Canada, regroupe dans une base de données les notifications reçues de plus de 50 pays. Ce regroupement de données accroît la capacité de comparer et de reconnaître les tendances dans les profils d'EIM ainsi que de cerner sans tarder les effets rares, graves ou imprévus. D'autres mesures peuvent donner lieu à une surveillance plus poussée, à des études après commercialisation d'un médicament, à des modifications de la monographie du produit, à des lettres aux professionnels de la santé, à la diffusion de renseignements par le présent bulletin ou dans des journaux médicaux, à des avis aux médias ou, dans de rares cas, au retrait d'un médicament du marché.

Les signaux sont essentiellement des soupçons. L'évaluation de toutes les données disponibles s'impose pour améliorer les décisions rationnelles dans le domaine de la pharmacovigilance. Il est donc important de disposer d'un rapport de cas de bonne qualité si l'on veut poursuivre la surveillance de l'innocuité des médicaments.

Cet article est publié sous la direction de : Amal Hélal, BSc Phm, Bureau de la surveillance des médicaments.

Références

1. Meyboom RHB, Egberts ACG, Edwards IR, Hekster YA, de Koning FHP, Gribnau FWJ. Principles of signal detection in pharmacovigilance. '*Drug Saf*' 1997;16:355-65.
2. Edwards R, Biriell C. Harmonisation in pharmacovigilance. '*Drug Saf*' 1994;10:93-102.
3. Wiholm BE, Olsson S, Moore N, Wood S. Spontaneous reporting outside the United States. Dans : Strom BL, rédacteur. '*Pharmacoepidemiology*'. 2<e> éd. Chichester (UK): John Wiley & Sons; 1994. p. 139-54.

4. Edwards R, Lindquist M, Wiholm BE, Napke E. Quality criteria for early signals of possible adverse drug reactions. *'Lancet'* 1990;336:156-8.

Donépézil : effets indésirables soupçonnés

Le donépézil (Aricept®), un inhibiteur réversible de la cholinestérase indiqué pour le traitement symptomatique d'une démence légère à modérée de type Alzheimer, a été approuvé pour la vente en août 1997. En avril 1998, le Programme canadien de surveillance des effets indésirables des médicaments (PCSEIM) avait reçu 43 notifications canadiennes d'effets indésirables associés à l'utilisation du donépézil, faisant état de 106 réactions soupçonnées (67 prévisibles et 39 imprévues). Trente-six notifications ont été classées comme sérieuses et sept comme non sérieuses; dix des notifications sérieuses et une non sérieuse n'ont mentionné aucune prise concomitante de médicaments ou aucune condition médicale autre que la maladie d'Alzheimer. Les 43 cas regroupaient 25 femmes, 15 hommes et trois personnes de sexe inconnu. La moyenne d'âge était de 74,5 (de 51 à 90) ans.

Trois des patients sont décédés. Un patient a souffert d'un accident cérébrovasculaire massif deux semaines après avoir commencé à prendre du donépézil. Dans le deuxième cas, on a interrompu l'administration du donépézil après une dose lorsque le patient a éprouvé une très grande faiblesse et somnolence; deux jours plus tard, le patient mourrait de cause inconnue. Dans le troisième cas, le patient a subi une syncope pendant le traitement au donépézil; il est mort de cause inconnue dans les deux mois qui ont suivi l'interruption de ce médicament. Aucune des trois notifications ne précisait la présence d'autres problèmes médicaux graves, et deux n'ont signalé aucune prise concomitante de médicaments. Parmi les effets indiqués dans les notifications, mentionnons : *cardiovasculaires :* arythmie (1), troubles cérébrovasculaires (5), fibrillation cardiaque (1), bloc cardiaque (1), infarctus du myocarde (1), œdème (1), tachycardie (1) et thrombophlébite (1); *gastro-intestinaux :* douleurs abdominales (1), hémorragie (3), nausées (3) et vomissements (4); *neurologiques :* convulsions (4), étourdissements (1), dyskinésie (1), démarche anormale (1), mal de tête (1), stupeur (1) et tremblements (1); *psychiatriques :* réaction agressive (1), anorexie (1), anxiété (2), confusion (2), délire (1), idée délirante (1), réaction maniaque (1), réaction schizophrénique (1) et troubles du sommeil (4); *respiratoires :* radiographie pulmonaire anormale (1), toux (1), dyspnée (1), pneumonie (1), congestion pulmonaire (2) et insuffisance respiratoire (1); *autres :* 31 réactions.

Le donépézil est métabolisé par les enzymes (CYP) 2D6 et 3A4 du cytochrome P450. On en sait très peu sur les effets des médicaments ou des aliments sur le métabolisme du donépézil<1>. En théorie, cependant, tout médicament qui inhibe ces deux

enzymes est susceptible d'augmenter le niveau plasmatique du donépézil. Dans huit notifications décrivant les effets associés au donépézil, les patients avaient pris en même temps des médicaments qui inhibaient les enzymes CYP 2D6 ou 3A4, dont le diltiazem, la fluoxétine, la paroxétine et la sertraline. La plupart des effets indiqués figurent dans la monographie du produit, mais aucune notification ne laisse entendre un niveau plasmatique excessif de donépézil.

Une partie des 106 effets indésirables soupçonnés peuvent être associés à des maladies chroniques communes chez les personnes âgées, et d'autres (comme les convulsions et la confusion), à des manifestations de la maladie d'Alzheimer. De plus, les effets cholinomimétiques du donépézil entraînent des réactions gastro-intestinales prévisibles comme l'anorexie, des nausées et des vomissements. Toutefois, peu de données existent sur l'utilisation du donépézil chez les patients souffrant d'une déficience rénale ou hépatique de même que sur l'administration du médicament en association avec d'autres qui agissent sur les enzymes CYP 2D6 et 3A4. Par conséquent, il faudrait surveiller étroitement l'apparition de tout effet indésirable chez ces patients et déclarer tous ces effets, car les données recueillies par le programme continue de pharmacovigilance améliorent nos connaissances du profil d'innocuité du donépézil.

Cet article est publié sous la direction de : Pascale Springuel, BPharm, Bureau de la surveillance des médicaments.

Référence

1. Barner E, Gray SL. Donepezil use in Alzheimer disease. *Ann Pharmacother* 1998;32:70-7.

Olanzapine : effets hématologiques

L'olanzapine (Zyprexa®) est un nouveau médicament antipsychotique indiqué pour le traitement en phase aigue et d'entretien de la schizophrénie et d'autres psychoses apparentées. La structure du produit est semblable à celle de la clozapine<1>, antipsychotique approuvé dans le traitement symptomatique de la schizophrénie réfractaire. L'olanzapine améliorerait à la fois les symptômes positifs (hallucinations, délire, hostilité) et négatifs (affectivité diminuée, retrait émotif et social) de la schizophrénie et aurait moins tendance à causer des symptômes extrapyramidaux que l'halopéridol<2,3>.

L'incidence élevée de l'agranulocytose constitue une limitation majeure à l'utilisation de la clozapine. On signale que cet effet survient chez près de 1 % des patients traités chaque année et nécessite une surveillance régulière de la formule sanguine<4>. On a émis l'hypothèse qu'un métabolite réactif serait responsable de l'agranulocytose provoquée par la

clozapine<5>. Même si l'olanzapine présente une structure semblable qui devrait s'oxyder pour former un intermédiaire réactionnel, on n'a observé aucun cas d'agranulocytose et aucun cas d'hémotoxicité pendant les essais cliniques pré-commercialisation, qui ont porté sur près de 2500 patients traités à l'olanzapine<3,4>.

La vente de l'olanzapine au Canada a été approuvée en juillet 1996. En avril 1998, le PCSEIM avait reçu six notifications d'une baisse des valeurs hématologiques associée à l'utilisation de l'olanzapine.

Dans le premier cas, la numération granulocytaire d'un homme de 35 ans a diminué, malgré une numération normale des globules blancs, un mois et demi après le début d'une thérapie à l'olanzapine. Le médecin a aussi soupçonné qu'une infection virale avait pu causer ce problème. Plus d'un an auparavant, la numération de globules blancs du patient avait diminué lors d'une thérapie à la clozapine. Dans le deuxième cas, une femme de 75 ans a vu sa numération de globules blancs diminuer fortement trois jours après avoir reçu de l'olanzapine; la numération est revenue à la normale une journée après l'interruption du médicament. Dans ce cas, les facteurs pouvant aussi influencer l'apparition de l'effet comprenaient notamment l'utilisation concomitante de médicaments, bien que pour ceux-ci l'agranulocytose est un effet rare. Comme autres facteurs, notons un antécédent de cancer du sein et de lymphome. Le troisième cas concernait un homme de 46 ans affecté d'une pancytopénie. La notification précisait que l'effet était attribuable à un problème médical, à savoir une anémie mégaloblastique secondaire à une déficience de vitamine B 12 et de folate, et non pas à l'olanzapine. On a donc repris la thérapie à l'olanzapine chez ce patient sans que d'autres problèmes apparaissent.

Les trois derniers cas portaient sur des hommes de 34 à 66 ans qui ont affiché une numération réduite des globules blancs et des granulocytes (deux cas) ou une diminution du taux des polynucléaires neutrophiles (un cas) pendant un traitement à la clozapine. Même si les valeurs hématologiques sont demeurées faibles, on a remplacé la clozapine par l'olanzapine chez chaque patient.

Dans deux cas, on a amorcé le traitement à l'olanzapine moins d'une semaine après l'interruption de la clozapine. L'olanzapine a dû être interrompue durant les trois jours suivants à cause d'une diminution incessante de la numération des globules blancs. Deux mois plus tard, la numération des globules blancs et des granulocytes était revenue à la normale. Cette durée de rétablissement fait contraste à une étude qui révélait que le rétablissement d'une agranulocytose causée par la clozapine (aucune exposition à l'olanzapine) durait en moyenne trois jours<6>. Ces deux cas ne présentaient aucun autre état médical pouvant influencer l'évolution de ces cas.

Dans le troisième cas, on a administré de l'olanzapine au patient moins de trois semaines après un traitement à la

clozapine; il est décédé deux semaines plus tard. Sa numération de globules blancs et son taux de polynucléaires neutrophiles avaient augmenté pendant qu'il prenait de l'olanzapine. Trois jours avant le décès du patient, on avait augmenté à 20 mg sa dose d'olanzapine, et une fièvre est apparue le jour précédant sa mort. Les médicaments concomitants comprenaient de la méthotriméprazine (300 mg/j) de même que du lithium (600 mg/j), du lorazépam (2 mg/j) et de l'hydrate de chloral (2 g/j) le jour précédant sa mort. La notification précisait que la cause du décès n'était pas connue.

Les données disponibles avant et après commercialisation révèlent que l'olanzapine ne semble pas être associée à une incidence élevée d'agranulocytose. Cependant, certains auteurs ont soulevé la possibilité qu'une administration hâtive d'olanzapine pouvait retarder le rétablissement d'un patient qui présentait déjà une forte diminution de la numération granulocytaire<6>. Cependant, cette observation n'est basée actuellement que sur l'expérience d'un site clinique.

Cet article est publié sous la direction de : Claire-Marie Wray, PhD, et Ann Sztuke-Fournier, BPharm, Bureau de la surveillance des médicaments.

Références

1. Budavari S, rédacteur. '*The Merck index*'. 12<e> éd. Whitehouse Station (NJ): Merck Research Laboratories; 1996. p. 411,1170.
2. Beasley CM Jr, Tollefson GD, Tran PV. Efficacy of olanzapine: an overview of pivotal clinical trials. '*J Clin Psychiatry*' 1997;58(Suppl 10):7-12.
3. Beasley CM Jr, Tollefson GD, Tran PV. Safety of olanzapine. '*J Clin Psychiatry*' 1997;58(Suppl 10):13-7.
4. Fulton B, Goa KL. Olanzapine — a review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in the management of schizophrenia and related psychoses. '*Drugs*' 1997;53:281-98.
5. Uetrecht J, Zahid N, Tehim A, Fu JM, Rakhit S. Structural features associated with reactive metabolite formation in clozapine analogues. '*Chem Biol Interact*' 1997;104:117-29.
6. Flynn SW, Altman S, MacEwan GW. Prolongation of clozapine-induced granulocytopenia associated with olanzapine. '*J Clin Psychopharmacol*' 1997;17:494-5.

COMMUNIQUÉ

Cette chronique vise à sensibiliser davantage le lecteur à des EIM signalés récemment au PCSEIM. Les cas suivants ont été choisis à cause de leur gravité ou du fait que les réactions ne sont pas mentionnées dans la monographie du produit. Nous espérons qu'ils pourront favoriser la notification d'autres cas d'EIM rapidement.

Acide valproïque (Depakene®)
Trois cas de pancréatite survenant de concert avec l'administration d'acide valproïque destiné à traiter des crises convulsives ont récemment été signalés au PCSEIM. Il s'agissait de deux enfants (un garçonnet de 3 ans et une adolescente de 14 ans) et d'un patient d'âge et de sexe inconnus. L'effet indésirable a été diagnostiqué 18 mois après le début de la thérapie chez un patient et neuf mois après chez un autre, lequel prenait également du sucralfate, du cisapride, de l'oméprazole et de l'hydrate de chloral. Les trois patients ont tous été admis à l'hôpital. Au moment de la notification, un patient ne s'était pas encore rétabli; l'issue des deux autres n'est pas indiquée.

Céfaclor (Ceclor®)
Il convient de mentionner la notification et la publication du cas d'une fillette de 12 ans chez qui une myocardite immuno-allergique est apparue à la suite d'une réaction allergique au céfaclor administré pour traiter une otite moyenne (*J Pediatr 1998;132:172-3*). La patiente a été admise à l'hôpital souffrant d'une insuffisance rénale grave et d'une éruption compatible avec un érythème polymorphe une semaine après avoir commencé la thérapie antimicrobienne. Par la suite, elle a montré des signes d'affaiblissement du débit cardiaque. La notification précise que la patiente présentait des caractéristiques cliniques et histologiques d'une myocardite immuno-allergique. L'état de l'enfant s'est amélioré spectaculairement dans les 48 heures qui ont suivi l'interruption du médicament et le début d'un traitement aux corticostéroïdes et d'immuno-globulines.

Latanoprost (Xalatan®)
Le latanoprost, une nouvelle prostaglandine, est indiqué pour la réduction de la pression intraoculaire dans le traitement du glaucome. Deux notifications soupçonnant de graves effets cardiovasculaires ont été reçues en 1997. Le premier cas mettait en cause une femme qui avait éprouvé une accélération du rythme cardiaque et des palpitations. Elle ne prenait aucun autre médicament et n'avait eu aucune allergie à des médicaments. Le deuxième cas était celui d'un homme de 71 ans qui avait déjà souffert d'un infarctus du myocarde et d'une «sensibilité aux médicaments très supérieure à la moyenne». Dans les 20 minutes qui ont suivi une instillation d'une goutte de latanoprost diluée

avec de l'eau distillée au cinquième de sa force, le patient a éprouvé des maux de tête et, 12 heures plus tard, des douleurs à la poitrine et une bronchoconstriction pendant 10 heures. Un léger malaise à la poitrine l'a ensuite affligé pendant 24 heures. À la disparition des symptômes, on a repris l'administration du latanoprost à un vingt-cinquième de sa force, sans aucun effet secondaire.

Inhibiteurs de la protéase – répartition des graisses

On a reçu en 1998 quatre notifications portant sur la répartition des graisses associée à l'utilisation d'inhibiteurs de la protéase dans le traitement d'une infection par le VIH : grossissement des seins et distension abdominale (2), bosse de bison (1) et ventre de crix+ (gain de poids localisé autour de la taille) (1). Trois cas mettaient en cause l'indinavir et un le saquinavir. Les patients (deux femmes, un homme et une personne de sexe inconnu) avaient entre 38 et 45 ans. Le début des effets a été constaté entre sept et dix mois après l'administration du médicament. Parmi les médicaments courants que les quatre patients prenaient en même temps, notons la stavudine (d4T) et la lamivudine (3TC).

Cette section est publiée sous la direction de : Amal Hélal, BSc Phm, en collaboration avec Carol Langlois, BA, BPharm, Pascale Springuel, BPharm, et Claire-Marie Wray, PhD, Bureau de la surveillance des médicaments.

Si vous observez des cas comparables ou tout autre événement grave, *nous vous saurions gré de les signaler* à l'Unité de la notification des effets indésirables des médicaments, Division de l'évaluation continue, Bureau de la surveillance des médicaments, Indice de l'adresse 4103B1, Ottawa ON K1A 1B9; télécopieur 613 957-0335; ou à un Centre régional participant.

Rédactrice du Bulletin : Ann Sztuke-Fournier, BPharm, et Claire-Marie Wray, PhD, Bureau de la surveillance des médicaments.

Nous remercions de leurs observations précieuses la présidente du Comité consultatif d'experts sur la pharmacovigilance ainsi que le personnel des centres régionaux de notification des effets indésirables des médicaments et du Programme des produits thérapeutiques.

La version électronique de ce bulletin peut-être consultée à la rubrique Publications, à l'adresse suivante :
www.hc-sc.gc.ca/hpb-dgps/therapeut

Canada Ce bulletin sur les effets indésirables des médicaments est produit et financé par le Programme des produits thérapeutiques, Santé Canada, et publié régulièrement dans le JAMC.

Veuillez noter: Un système de notification volontaire repose sur l' intuition, la réflexion latérale et l' ouverture d' esprit. C' est pourquoi on ne peut que soupçonner la plupart des effets indésirables des médicaments (EIM) à l'égard desquels on n'a pas établi de lien de cause à effet prouvé. Comme les EIM sont loin d'être suffisamment signalés et comme on ne peut établir de lien de cause à effet précis, ces renseignements ne devraient pas être utilisés pour évaluer l'incidence des effets indésirables.

Les EIM sont néanmoins une source précieuse de signaux nouveaux et non documentés possibles.